



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ ⑫ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 199 07 764 A 1**

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 K 38/48
A 61 K 9/16
A 61 K 9/20

⑯ Aktenzeichen: 199 07 764.9
⑯ Anmeldetag: 23. 2. 99
⑯ Offenlegungstag: 4. 11. 99

DE 199 07 764 A 1

⑯ Unionspriorität: 98-6064 26. 02. 98 KR	⑯ Erfinder: Erfinder wird später genannt werden
⑯ Anmelder: II-Yang Pharm Co., Ltd., Ryongin, KR	
⑯ Vertreter: Herrmann-Trentepohl und Kollegen, 81476 München	

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Verfahren zur Herstellung von magensaftresistentem Pankreatingranulat
⑯ Es wird ein Verfahren zur Herstellung von magensaftresistentem beschichtetem Pankreatingranulat offenbart, welches das Besprühen von Pankreatingpulver mit einer Beschichtungslösung bei hoher Geschwindigkeit, während das Pankreatingpulver mit niedriger Temperatur schwebt, wobei das beschichtete Pankreatinggranulat erhalten wird, umfaßt. Das so erhaltene Granulat ist bei sauren pH-Werten und beim Tablettieren sehr stabil.

DE 199 07 764 A 1

DE 199 07 764 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von magensaftresistentem Pankreatingranulat, das bei sauren pH-Werten und beim Tablettieren stabil ist.

5 Pankreatin ist ein aus der Bauchspeicheldrüse von Säugetieren wie Rindern und Schweinen isoliertes Verdauungsenzym mit Amylase-, Protease- und Lipaseaktivitäten. Es ist bekannt, daß die zystische Fibrose, die Bauchspeicheldrüsenentzündung, das pankreoprive Syndrom und ähnliche Erkrankungen mit Pankreatin behandelt werden können. Die von der Bauchspeicheldrüse gebildeten Pankreasenzyme werden in den Zwölffingerdarm abgegeben, dessen pH-Wert nahezu neutral oder leicht alkalisch ist. Unter diesen pH-Bedingungen sind die abgegebenen Pankreasenzyme aktiv, und die Verdauung der Nahrung durch die Enzyme geschieht normalerweise im oberen Dünndarmbereich. Wird jedoch das Pankreatin dem Patienten bei der Behandlung einer Pankreatinstörung von außen verabreicht, werden die Enzyme durch die Verdauungsbedingungen im Magen, insbesondere die Anwesenheit von Magensaure und Pepsin, irreversibel inaktiv gemacht. Unter den sauren Bedingungen weisen die Enzyme 10 bis 40% ihrer normalen Aktivität auf. Dabei beeinflußt der saure pH-Wert speziell die Lipaseaktivität. Deshalb müssen oral verabreichte Enzyme vor Inaktivierung durch die Magensaure geschützt werden, damit sie während ihres Weges durch den Magen bis in den Zwölffingerdarm unverändert bleiben.

10 Die beste Möglichkeit, die Enzyme zu schützen, ist das Aufbringen einer magensaftresistenten Beschichtung. Um diese aufzubringen, können zwei Verfahren angewendet werden. Das erste, wohlbekannte Verfahren umfaßt das Vermischen des Pankreatins mit einem geeigneten Zusatzstoff, das Tablettieren des resultierenden Gemisches und das Aufbringen einer magensaftresistenten Beschichtung auf den so erhaltenen Tabletten. Das Pankreatin wird eher kombiniert mit anderen Verdauungsenzymen, denn als ein einziger Wirkstoff eingesetzt. Als solche können auch diejenigen unter den zusätzlichen Verdauungsenzymen, die im Magen wirken, beschichtet werden, weshalb sie ihre Vorteile im Magen nicht in ausreichendem Maße entfalten. Das andere Verfahren ist in den US-Patenten Nr. 5 260 074 und 5 302 400 offenbart. Es besteht darin, das Pankreatin mit einem geeigneten Zusatzstoff, Bindemittel und organischen Lösungsmittel zu vermischen, das Gemisch zu granulieren, das Granulat zu kugelförmigen Teilchen zu kompaktieren, die kugelförmigen Teilchen zu trocknen und auf den getrockneten Teilchen eine magensaftresistente Beschichtung aufzubringen. Insbesondere wird das Pankreatin mit dem geeigneten Bindemittel, Stabilisator und Abbaumittel und den geeigneten organischen Lösungsmitteln vermischt, die im US-Patent Nr. 4 079 125 offenbart sind, anschließend wird das resultierende Gemisch granuliert. Das so erhaltene Granulat wird durch Marumerizer-Kompaktieren zu Kugeln geformt, die beschichtet werden. Alternativ wird das Pankreatinpulver mit einem Gleitmittel vermischt und das resultierende Gemisch durch Walzenkompaktieren, konkaves oder konvexes Kompaktieren zu gekrümmten Plättchen verdichtet. Die so erhaltenen Plättchen werden zermahlen, gesiebt und ohne organische Lösungsmittel beschichtet. Dieses Verfahren ist nicht vorteilhaft, da die Enzymaktivität durch das beim Granulieren verwendete Lösungsmittel und die während der Kompaktierung entstehende Wärme vermindert wird. Das Verfahren ist auch ineffizient, da es viele Stufen umfaßt. Wenn das magensaftresistente beschichtete Granulat tablettiert wird, so muß es gegen den Tablettierungsdruck stabil und auch sehr fein sein. Da sich der Tablettierungsdruck in Wärme umwandelt, kann man das magensaftresistente beschichtete Granulat formen, ohne daß es bröckelig wird. Durch die Verfahren des Standes der Technik kann jedoch sehr feines und einheitliches Granulat nicht und deshalb kein Granulat hergestellt werden, das magensaftresistent beschichtet, unter sauren Bedingungen stabil und zum Tablettieren geeignet ist.

15 20 25 30 35 40 45 Deshalb gibt es, obwohl Pankreatin vorteilhaft ist, wenn es als komplexe Zubereitung, d. h. in Form von Tabletten, angewendet wird, worin gastrointestinale Kompartimente durch bloßes Tablettieren oder bis zum Magen schützende Beschichtung gebildet werden, dennoch einen Bedarf an der Entwicklung von magensaftresistentem beschichtetem Granulat, das gegenüber dem Tablettierungsdruck stabil ist, wenn es allein eingesetzt wird. Von den Erfindern wird ein verbessertes Beschichtungsverfahren für den Schutz bis zum Darm bereitgestellt, wodurch die im Magen unverändert bleibende Aktivität des Pankreatins, die schnelle Auflösung des magensaftresistenten beschichteten Granulats im Darm und die Stabilität des beschichteten Granulats gegenüber dem Tablettierungsdruck sichergestellt wird.

Ein Merkmal der Erfindung besteht darin, daß sie ein Verfahren zur Herstellung von magensaftresistentem beschichtetem Granulat bereitstellt, welches das Besprühen des Pankreatinpulvers mit einer Beschichtungslösung bei hoher Geschwindigkeit, während das Pankreatinpulver mit niedriger Temperatur schwelt, wobei beschichtetes feines Pankreatingranulat erhalten wird, erforderlichenfalls erneutes Besprühen des resultierenden feinen Granulats mit einer weiteren Beschichtungslösung, die verschieden von oder gleich der ersten Beschichtungslösung ist, bei hoher Geschwindigkeit, während das feine Granulat mit niedriger Temperatur schwelt, wobei sich das beschichtete Pankreatingranulat bildet, umfaßt.

Ein weiteres Merkmal der Erfindung besteht darin, daß sie ein Verfahren zur Herstellung von Pankreatingranulat bereitstellt, welches das Besprühen des Pankreatinpulvers mit einer Beschichtungslösung bei hoher Geschwindigkeit, während das Pankreatinpulver mit niedriger Temperatur schwelt, wobei beschichtetes feines Pankreatingranulat erhalten wird, erforderlichenfalls erneutes Besprühen des resultierenden feinen Granulats mit einer weiteren Beschichtungslösung, die verschieden von oder gleich der ersten Beschichtungslösung ist, bei hoher Geschwindigkeit, wobei sich beschichtetes Pankreatingranulat bildet. Vermischen von 5 bis 80% des resultierenden beschichteten Granulats, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tabletten, mit einem pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoff und Tablettieren des erhaltenen Gemisches umfaßt.

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Die erfundungsgemäße Beschichtungsgrundlage umfaßt Maisproteinextrakt, Natriumalginat, Alginsäure, Methacrylsäure-Ethylmethacrylat-Copolymer, Schellack, Carbopol (Carbomer, Carboxyvinylpolymer), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylacetatsuccinat Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylacetatphthalat, Sojabohnenprotein, Weizenprotein, Chitin, Chitinsäure, Agar, Karrageen, Pektin, Guarmehl, Johannesbrotkernmehl, Xanthanlösung, Gellangummi, Gummi arabicum und mittelkettige Fettsäure mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Diese können einzeln oder als Gemisch von zwei oder mehreren davon verwendet werden. Die Beschichtungsgrundlage kann in An-

DE 199 07 764 A 1

teilen von 1 bis 250 Gew.-% und vorzugsweise von 50 bis 180 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des eingesetzten Pankreatins, verwendet werden,

Der für die erfundungsgemäße Beschichtung verwendete Weichmacher umfaßt Polyethylenglykol, Glycerinfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Propylenglykol, Glycerin, Triethylcitrat, Triacetin, Cetylalkohol und Stearylalkohol. Diese können einzeln oder als Gemisch von zwei oder mehreren davon verwendet werden. Der Weichmacher kann in Anteilen von 1 bis 50 Gew.-% und vorzugsweise von 5 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des eingesetzten Pankreatins, verwendet werden.

Werden die Beschichtungsgrundlage und der Weichmacher in anderen Verhältnissen als diesen verwendet, so verzögert sich der Abbau des beschichteten Korns oder die Beschichtung wird im Magensaft instabil. Als Folge davon wirkt entweder das Pankreatin nicht schnell oder seine Aktivität nimmt ab.

Das Lösungsmittel für die erfundungsgemäße Beschichtungslösung umfaßt Wasser, Alkohol, Aceton, Acetonitril, Methylchlorid, Ether, Hexan, Chloroform, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Ethylacetat, Methylacetat oder ein Gemisch davon.

Zur Beschichtung können viele Wirbelschichtapparate oder ähnliche Vorrichtungen verwendet werden. Für die Erfindung wurde der Wirbelschichtapparat SPC-MINI (Freund Co., Japan) eingesetzt. Die Temperatur der einströmenden Luft beträgt 35 bis 70°C. Die Temperatur des Granulats muß während des gesamten Vorgangs mindestens 25°C betragen, um ein Aggregieren und Zerbröckeln der Körner zu verhindern. Dabei ist es bevorzugt, die Temperatur der Körner während des Vorgangs auf 25 bis 60°C einzustellen, da sich die Enzymaktivität bei Temperaturen von über 60°C verringern kann.

Die folgenden Beispiele erläutern die erfundungsgemäße Zusammensetzung und das erfundungsgemäße Verfahren für die Herstellung von magensaftresistentem beschichtetem Pankreatingranulat.

Beispiele

Beispiel 1

Erste Beschichtung		
Keime	Pankreatingpulver	300 g
Beschichtungslösung	HPMC 2208	15 g
	Wasser	300 ml
	Polyethylenglykol 6000	2 g

Zweite Beschichtung		
Keime	das erste beschichtete feine Granulat	300 g
Beschichtungslösung	Eudragit® L 30D (Wasserdispersiermittel)	1320 ml (400 g als festes Pulver)
	Wasser	500 ml
	Propylenglykol	40 g

(A) Herstellung des ersten beschichteten feinen Granulats

Während das Pankreatingpulver im Wirbelschichtapparat (SFC-MINI) schwiebte, wurde es mit obiger erster Beschichtungslösung besprüht. Das Produkt in der Wirbelschicht wurde auf eine Temperatur von 25 bis 60°C eingestellt.

(B) Herstellung des zweiten beschichteten Granulats

Während das erste beschichtete feine Granulat in der Wirbelschicht schwiebte, wurde es mit obiger zweiter Beschichtungslösung besprüht, die Eudragit® L 30D und einen Weichmacher enthielt. Dabei verließ das Granulat in der Wirbelschicht den Temperaturbereich von 25 bis 60°C nicht. Als zweite Beschichtungsgrundlage kann wahlweise Kollicoat MAE 30 DP verwendet werden.

Beispiel 2

	<u>Erste Beschichtung</u>		
5	Keime	Pankreatinpulver	300 g
	Beschichtungslösung	Natriumalginat	3 g
10		Wasser	300 ml
		Glycerin	3 g
	<u>Zweite Beschichtung</u>		
15	Keime	das erste beschichtete feine Granulat	300 g

20	Beschichtungslösung	Zein-DP® (Maisproteinextrakt)	150 g
		Schellack	30 g
25		80%iges Ethanol	1200 ml
		Propylenglykol	6 g
		Glycerin	12 g

Das erste und das zweite beschichtete Granulat wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, wobei jedoch vorstehende Bestandteile eingesetzt wurden.

Beispiel 3

35	<u>Erste Beschichtung</u>		
	Keime	Pankreatinpulver	300 g
	Beschichtungslösung	HPMC 2910	10 g
40		Wasser	200 ml
		Glycerin	2 g
	<u>Zweite Beschichtung</u>		
45	Keime	das erste beschichtete feine Granulat	300 g
	Beschichtungslösung	HPMCP	400 g
50		80%iges Ethanol	4000 ml
		Glycerinfettsäureester	30 g

Das erste und das zweite beschichtete Granulat wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, wobei jedoch vorstehende Bestandteile eingesetzt wurden. Als erste Beschichtungsgrundlage kann wahlweise HPC verwendet werden.

DE 199 07 764 A 1

Beispiel 4

<u>Erste Beschichtung</u>			
Keime	Pankreatinpulver	300 g	5
Beschichtungslösung	HPC	10 g	
	Wasser	200 ml	
	Glycerin	4 g	10
<u>Zweite Beschichtung</u>			
Keime	das erste beschichtete feine Granulat	300 g	15
Beschichtungslösung	Polyvinylacetatphthalat	450 g	
	Wasser	4000 ml	
	Propylenglykol	10 g	20

Das erste und das zweite beschichtete Granulat wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, wobei jedoch vorstehende Bestandteile eingesetzt wurden.

Beispiel 5

Keime	Pankreatinpulver	300 g	30
Beschichtungslösung	HPMCP	400 g	
	80%iges Ethanol	4000 ml	
	Glycerinfettsäureester	30 g	

Das Pankreatin wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 beschrieben einschichtig überzogen, wobei jedoch vorgenannte Bestandteile verwendet wurden.

Beispiel 6

Keime	Pankreatinpulver	300 g	40
Beschichtungslösung	Eudragit® L 30D	1485 ml	
		(450 g als festes Pulver)	45
	Wasser	300 ml 30 g	
	Triethylcitrat		50

Das Pankreatin wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 beschrieben einschichtig überzogen, wobei jedoch vorgenannte Bestandteile verwendet wurden. Erforderlichenfalls kann anstelle dieser Beschichtungsgrundlage Kollicoat 30 DP eingesetzt werden. Indem das einschichtig überzogene Granulat unter Erhöhung der Sprühgeschwindigkeit hergestellt wird, kann eine Verringerung der Enzymaktivität durch die Beschichtungslösung verhindert werden.

Versuchsbeispiel 1

Es wurde die Teilchengrößenverteilung des in den Beispielen 1 bis 8 hergestellten beschichteten Granulats ermittelt. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 1 aufgeführt.

65

DE 199 07 764 A 1

Tabelle 1

Teilchengrößenverteilung (%) des beschichteten Pankretingranulats

	Teilchengröße in mesh (mm)			
	20 (0,84)	30 (0,59)	40 (0,42)	50 (0,297)
Beispiel 1	7,4	50,5	38,6	3,5
Beispiel 2	9,5	47,6	34,4	8,5
Beispiel 3	9,3	45,8	37,3	7,6
Beispiel 4	11,7	44,1	40,0	4,2
Beispiel 5	4,8	52,2	38,6	4,4
Beispiel 6	9,0	54,7	30,5	5,8

20 Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß Teilchen von 30 bis 40 mesh mindestens 80% des beschichteten Granulats ausmachen. Die Ergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäß hergestellte beschichtete Granulat einheitlich ist.

Versuchsbeispiel 2

25 Von dem in den Beispielen 1 bis 6 hergestellten Pankretingranulat wurde die Lipase-, Amylase- und Proteaseaktivität mittels des in der Europäischen Pharmakopöe beschriebenen Pankreatinversuchs gemessen. Die Aktivitäten wurden mit denen des rohen Pankreatins als Kontrolle verglichen. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

	Anteil des Pankreatins am beschichteten Granulat (%)	Enzymaktivität (U/mg)		
		Lipase	Amylase	Protease
Rohmaterial		73,1	80,5	6,1
Beispiel 1	38,4	28,3	31,5	2,4
Beispiel 2	59,1	43,3	47,0	3,6
Beispiel 3	39,5	28,9	32,0	2,4
Beispiel 4	37,7	27,4	30,9	2,3
Beispiel 5	41,1	30,3	33,8	2,6
Beispiel 6	38,5	28,2	31,3	2,3

50 Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß die Enzymaktivität des in den Beispielen 1 bis 6 hergestellten beschichteten Pankreatins fast gleich der des als Kontrolle benutzten rohen Pankreatins ist, das frei von Beschichtungsgrundlage und Weichmacher war. Die Ergebnisse zeigen, daß die Enzymaktivität des Pankreatins beim Beschichten nicht abgenommen hatte.

Versuchsbeispiel 3

55 Von den in den Beispielen 1 bis 6 hergestellten beschichteten Granulaten wurden abhängig von der Teilchengröße zwei Granulat ausgewählt und komprimiert, um Tabletten zu erhalten. Mit den erhaltenen Tabletten wurde ein Auflösungstest durchgeführt, um den Einfluß des Tablettierungsdrucks auf beschichtete Granulat mit verschiedener Teilchengröße zu ermitteln. Als Zusatzstoff wurde mikrokristalline Cellulose verwendet, und der Anteil des beschichteten Granulats an einer Tablette betrug 50 Gew.-%. Jeweils 800 ml künstlich hergestellter Magensaft mit einem pH-Wert von 2,0 bzw. 3,0 wurden in einer Apparatur 1 für den Auflösungstest mit 100 U/min 60 Minuten lang gerührt. Sie wurden in eine künstlich hergestellte Darmflüssigkeit (Phosphatpuffer, pH-Wert 6,0) eingebracht und in einer Apparatur 2 für den Auflösungstest mit 100 U/min 30 Minuten lang gerührt. In geeigneter Menge entnommene Proben wurden auf ihre Lipaseaktivität hin untersucht. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 3 aufgeführt.

65

Tabelle 3

		künstlich hergestellter Magensaft pH 2,0		künstlich hergestellter Magensaft pH 3,0	
		Lipaseaktivität (U/mg)	Beständigkeit (%)	Lipaseaktivität (U/mg)	Beständigkeit (%)
Bsp. 1	20 - 30 mesh	23,8	84,1	26,1	92,2
	30 - 40 mesh	24,7	87,3	27,4	96,8
Bsp. 2	20 - 30 mesh	15,0	34,6	18,5	42,7
	30 - 40 mesh	18,0	41,6	19,1	44,1
Bsp. 3	20 - 30 mesh	24,1	83,4	26,5	91,7
	30 - 40 mesh	25,0	86,5	27,5	95,2
Bsp. 4	20 - 30 mesh	23,2	84,7	24,5	89,4
	30 - 40 mesh	24,5	89,4	26,2	95,6
Bsp. 5	20 - 30 mesh	24,9	82,2	27,2	89,8
	30 - 40 mesh	26,5	87,5	28,7	94,7
Bsp. 6	20 - 30 mesh	22,8	80,9	25,1	89,0
	30 - 40 mesh	24,8	87,9	26,8	95,0

Die Ergebnisse von Tabelle 3 zeigen, daß das magensaftresistente beschichtete Pankretingranulat abhängig von der Teilchengröße der Körner unter sauren Bedingungen in ausreichendem Maße als Schutz dient.

Die erfundungsgemäße Beschichtung des magensaftresistenten beschichteten Pankretingranulats wurde durch den Tablettrierungsdruck nicht zerbrochen. Die Prüfung der Säurebeständigkeit zeigte, daß sich die Enzymaktivität mit wachsender Größe der beschichteten Körner verringert. Das bedeutet, daß, da kleinere beschichtete Körner eher in der Lage sind, den Tablettrierungsdruck in Wärme umzuwandeln oder aufzunehmen, ihre Beschichtung nicht zerbrochen wird.

Versuchsbeispiel 4

Das beschichtete Pankretingranulat wurde unter Verwendung von mikrokristalliner Cellulose als Zusatzstoff komprimiert. Mit der erhaltenen Tablette wurde der Auflösungstest durchgeführt, um den Einfluß des Zusatzstoffes auf die Tablette zu untersuchen. Es wurde beschichtetes Pankretingranulat von 30 bis 40 mesh in Anteilen von 25 Gew.-%, 50 Gew.-%, 75 Gew.-% und 90 Gew.-%, bezogen auf die Tablette, eingesetzt. Die Absolutmengen des beschichteten Pankretingranulats in den Tabletten waren gleich. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4

	Anteil des beschichteten Pankreatingranulats (%)	künstlich hergestellter Magensaft pH 2,0		künstlich hergestellter Magensaft pH 3,0	
		Lipaseaktivität (U/mg)	Beständigkeit (%)	Lipaseaktivität (U/mg)	Beständigkeit (%)
Bsp. 1	25	26,1	92,2	27,9	98,6
	50	24,7	87,3	27,4	96,8
	75	21,2	74,9	24,4	86,2
	90	18,3	64,7	21,0	74,2
Bsp. 2	25	20,4	47,1	21,3	49,2
	50	18,0	41,6	19,1	44,1
	75	14,2	32,8	16,7	38,6
	90	10,5	24,2	13,5	31,2
Bsp. 3	25	26,8	92,7	28,2	97,6
	50	25,0	86,5	27,5	95,2
	75	22,7	78,5	25,1	86,9
	90	19,4	67,1	21,0	72,7
Bsp. 4	25	26,0	94,9	27,0	98,5
	50	24,5	89,4	26,2	95,6
	75	21,7	79,2	23,9	87,2
	90	19,2	70,1	20,7	75,5
Bsp. 5	25	28,6	94,4	29,3	96,7
	50	26,5	87,5	28,7	94,7
	75	23,2	76,6	26,4	87,1
	90	20,0	66,0	23,1	76,2
Bsp. 6	25	26,9	95,4	27,9	98,9
	50	24,8	87,9	26,8	95,0
	75	21,5	76,2	24,0	85,1
	90	18,7	66,3	21,2	75,2

Die Ergebnisse von Tabelle 4 zeigen, daß, wenn der Zusatzstoff in den Tablettten in zu kleinen Mengen eingesetzt wird, er nicht als Puffer gegen den Tablettierungsdruck dienen und die Beschichtung leicht zerbrochen werden kann.

60

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von magensaftresistentem beschichtetem Pankreatingranulat, welches das Besprühen von Pankreatingpulver mit einer Beschichtungslösung bei hoher Geschwindigkeit, während das Pankreatingpulver mit niedriger Temperatur schwebt, wobei das beschichtete Pankreatinggranulat erhalten wird, umfaßt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, worin das erwähnte beschichtete Pankreatinggranulat mit einer weiteren Beschichtungslösung, die verschieden von oder gleich der ersten Beschichtungslösung ist, mit hoher Geschwindigkeit erneut besprüht wird, während das Granulat mit niedriger Temperatur schwebt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin die Beschichtungsgrundlage aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus

DE 199 07 764 A 1

Maisproteinextrakt, Natriumalginat, Alginsäure, Methacrylsäure-Ethylmethacrylat-Copolymer, Schellack, Carbo-pol, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethyl-acetatsuccinat Carboxymethylcellulose, Celluloseacetaphthalat, Hydroxypropylecellulose, Ethylcellulose, Methyl-cellulose, Polyvinylacetaphthalat, Sojabohnenprotein, Weizenprotein, Chitin, Chitinsäure, Agar, Karrageen, Pektin, Guarnehl, Johannesbrotkermehl, Xanthanlösung, Gellangummi, Gummi arabicum und mittelkettiger Fett-säure mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen besteht. 5

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin der Weichmacher aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyethylenglykol, Glycerinfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Propylenglykol, Glycerin, Triethylcitrat, Triacetin, Cetyl-alkohol und Stearylalkohol und einem Gemisch davon besteht. 10

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin der Weichmacher in Anteilen von 1 bis 50%, bezogen auf das Gesamt-gewicht des verwendeten Pankreatins, eingesetzt wird. 10

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin das Pankreatin in Anteilen von 1 bis 95%, bezogen auf das Gesamtge-wicht des Korns, verwendet wird. 10

7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin die Beschichtungsgrundlage in Anteilen von 1 bis 250%, bezogen auf das Gesamtgewicht des verwendeten Pankreatins, eingesetzt wird. 15

8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin das Lösungsmittel aus einer Gruppe ausgewählt wird, die aus Wasser, Alkohol, Aceton, Acetonitril, Methylchlorid, Ether, Hexan, Chloroform, 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethyl-sulfoxid, Ethylacetat, Methylacetat und Gemischen davon besteht. 15

9. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin der gesamte Vorgang bei einer Temperatur von 20 bis 70°C durchge-führt wird. 20

10. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin ein Wirbelbettbeschichter oder ein CF-Granulator verwendet wird. 20

11. Verfahren zur Herstellung von Pankreatintabletten, welches das Vermischen von 5 bis 80%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette, magensaftresistenten beschichteten Granulats gemäß Anspruch 1 oder 2 mit einem pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoff und Tablettieren des erhaltenen Gemischs umfaßt. 25

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -